

# Mi recorrido por la hemostasia

## My journey through hemostasis

Meschengieser SS

*Centro de Hematología y Oncología Pavlovsky, Buenos Aires. Argentina*

su.meschengieser@gmail.com



CONFERENCIA  
ROUVIER

HEMATOLOGÍA  
Volumen 22 • Número Extraordinario  
XIII Congreso del Grupo CAHT: 83-87  
Septiembre 2018

**Palabras claves:** anticoagulación,  
prótesis valvulares,  
trombocitopatías adquiridas.

**Keywords:** anticoagulation,  
prosthetic valves,  
acquired platelet dysfunction disorders.

En esta presentación seleccioné algunos de los trabajos realizados en el Departamento de Hemostasia y Trombosis del Instituto de Investigaciones Hematológicas de la Academia Nacional de Medicina que considero más significativos en mi aprendizaje por los caminos de la hemostasia y la trombosis. No hay “novedades”, pero mis conclusiones acerca de diversos temas tal vez les resulten útiles a mis colegas.

### **Trombosis de vena de retina**

La oclusión de vena de retina es la segunda causa de enfermedad vascular retiniana después de la retinopatía diabética. Si bien en la actualidad la terapéutica con agentes anti VEGF (factor de crecimiento endotelial) ha mejorado significativamente

la evolución de esta patología, durante muchos años se ha utilizado la anticoagulación oral, la heparina, los trombolíticos y drogas antiplaquetarias como el clopidogrel en el tratamiento y prevención de recurrencias, sin claro beneficio<sup>(1,2)</sup>.

¿Por qué la anticoagulación no es útil en estas trombosis venosas como sí lo es en las demás?

A lo largo de muchos años de seguimiento de pacientes bajo tratamiento con anti vitamina K, hemos observado que pacientes anticoagulados “en rango terapéutico” presentaban trombosis de vena central de retina o de una rama, con importante componente hemorrágico. Los motivos de anticoagulación eran diversos como ser reemplazo mitral mecánico, miocardiopatía dilatada o trombosis venosa profunda<sup>(3)</sup>.

En 2005 Janssen y col. publicaron un metaanálisis sobre factores trombofílicos en estas trombosis y llegaron a la conclusión de que, a pesar de que la patología es venosa, el perfil de trombofilia es “arterial”<sup>(4)</sup>. Este trabajo demostró que la hiperhomocisteinemia y los anticuerpos antifosfolípidos eran más frecuentes en estos pacientes y que la trombofilia hereditaria clásica no jugaba ningún rol. Confirmando estos hallazgos, se vio que los pacientes con trombosis de vena de retina tenían más riesgo de accidente cerebrovascular y de infarto agudo de miocardio<sup>(5)</sup>.

Como conclusión, queda claro que la anticoagulación oral no es útil en estos pacientes y que aumenta, al igual que la aspirina, el sangrado local, y que es importante el control de los factores “arteriales” como diabetes, dislipidemia, hipertensión y, desde el lado de la hemostasia, evaluar la homocisteína y los anticuerpos antifosfolípidos (inhibidor lúpico, anticuerpos anticardiolipinas y antibeta2 GP1) en pacientes menores de 55 años o con recurrencia.

### **Alteraciones de la hemostasia y la función plaquetaria en síndromes mieloproliferativos**

Los síndromes mieloproliferativos (SMP) tienen una alta incidencia de trombosis y hemorragias, especialmente en policitemia vera (PV) y trombocitemia esencial (TE) y mucho menos en leucemia mieloide crónica (LMC), mientras que el sangrado predomina en la mielofibrosis (MF). Se describen múltiples alteraciones en la función plaquetaria, desde anomalías en los receptores, trastorno de liberación de los contenidos plaquetarios, interacción con los neutrófilos y liberación de enzimas leucocitarias. Con el objetivo de correlacionar las alteraciones de la función plaquetaria con las complicaciones trombóticas y hemorrágicas, estudiamos hace muchos años un pequeño grupo de pacientes con PV, TE, LMC y MF, evaluando la activación plaquetaria con la agregación espontánea en plasma rico en plaquetas (PRP) sin diluir y con la detección de microagregados plaquetarios circulantes<sup>(6)</sup>. Medimos el contenido intraplaquetario de fibrinógeno (Ii) y factor von Willebrand (VWi), contenidos en los gránulos alfa y la liberación de ATP. En 10/10 pacientes con TE y 3/3 MF el contenido intraplaquetario de I y VW estuvo disminuido, así como en 8/11 PV y 3/14 LMC. Se detectó activación plaquetaria en el 40% de las PV y TE, y todos los que tenían acti-

vación plaquetaria tenían disminución de Ii y VWi. Este síndrome de Gray adquirido (la depleción de los gránulos alfa) era una expresión de la activación plaquetaria y degranulación. Los pacientes con MF no expresaron activación. La depleción de los gránulos densos fue menos frecuente, se observó en 5/11 PV, 4/10 TE, 6/14 LMC. Con mayor número de pacientes, se confirmaron estos hallazgos. La depleción de los gránulos alfa se observó en el 95% de las TE, 80% de PV, 33% de LMC y 60% de MF, mientras que el déficit de pool de depósito se detectó en el 60% de los pacientes evaluados, con mayor frecuencia en MF (70%). Además de esta pérdida de los contenidos de los gránulos alfa y densos, los pacientes con SMP tienen mayor frecuencia de enfermedad de von Willebrand (VWD). Si bien ésta podría ser de origen hereditario, en la mayoría de los casos tiene un patrón de tipo 2, con niveles discordantes de VWFR:Co y VWF:Ag. La presencia de VWD fue más frecuente en PV y TE (55%) que en las demás patologías (10-15%) y en el 77% fue de tipo 2. Hubo mayor evidencia de activación plaquetaria, detectada por agregación espontánea en PRP sin diluir y microagregados plaquetarios circulantes en los pacientes con VWD (34%) que en los que no tenían VWD (19%) pero no fue significativo. La sintomatología clínica es mucho menor de la esperada por los hallazgos de laboratorio, no hay correlación<sup>(7)</sup>. Pero lo llamativo es que tanto el déficit de los gránulos como el VWD adquirido se asociaron no sólo a síntomas hemorrágicos sino también a síntomas isquémicos o trombóticos. Y un pequeño grupo de pacientes presentaron síntomas hemorrágicos y trombóticos al mismo tiempo. Ésta sería la paradoja de la activación plaquetaria, las plaquetas se activan, liberan sus contenidos, forman agregados mediados por el factor von Willebrand, y las plaquetas terminan exhaustas. Se produce proteólisis de los multímeros grandes del factor von Willebrand y se genera un VWD tipo 2<sup>(8)</sup>. A partir de disponer de técnicas de citometría de flujo se evaluó la activación plaquetaria con marcadores como CD62 (P selectina del gránulo alfa), CD63 (membrana del lisosoma) y la fijación del fibrinógeno. Hubo más casos detectados de activación plaquetaria mediante estas técnicas (entre 61% y 68% de los pacientes estudiados) que con las técnicas clásicas, lo que hace suponer que esta tecnología permite detectar grados menores de activación o más tempranos<sup>(9)</sup>. En conclusión, la

disfunción plaquetaria detectada sobre todo en TE y PV y la presencia de VWD adquirido parecen resultar de la activación plaquetaria y la interacción con los neutrófilos, pero esto no es válido para la MF. Existe una disociación entre el laboratorio y la clínica y la normalización del número de plaquetas suele revertir el VWD adquirido, lo que es importante ante una cirugía.

### **Anticoagulación en prótesis valvulares mecánicas**

En la década del 80 la mayoría de los pacientes anticoagulados con dicumarínicos tenían prótesis valvulares mecánicas. Esta población presentaba un alto riesgo de complicaciones embólicas y hemorrágicas, especialmente las prótesis de "bola". La práctica corriente en esa época era mantener una razón internacional normatizada (RIN) de 3 a 4.5<sup>(10)</sup>.

Más tarde se recomendó un rango de 2.5 a 3.5 para prótesis que no fueran de bola. Entre 1988 y 1992 comparamos dos intensidades de anticoagulación, 2.5 a 3.5 versus 3.5 a 4.5, asociando aspirina 100 mg al grupo de menor intensidad de anticoagulación<sup>(11)</sup>. Evaluamos un total de 503 pacientes con un seguimiento de 529 años-paciente.

Era una población de alto riesgo, con un 30% de válvulas en posición mitral y alrededor de un 25% de prótesis Starr Edwards. La supervivencia libre de embolias a 46 meses fue del 94% y 93%. La tasa de tromboembolismo fue similar en los dos grupos, 1.32 y 1.48 episodios/100 años-paciente, pero hubo más sangrado mayor (2.33/100 años-paciente) en el grupo con rango más alto de anticoagulación comparado con el de menor intensidad (1.13/100 años-paciente). Los episodios embólicos cerebrales fueron más "benignos" en el grupo con aspirina y la combinación con AAS protegió más a los pacientes con prótesis de bola. El único factor predictivo de embolismo fue el diámetro de la aurícula izquierda. El porcentaje de controles en rango terapéutico fue más alto en el grupo de terapia combinada (47%) comparado con el de mayor intensidad de anticoagulación (36%), aunque la media del RIN estuvo dentro del rango deseado en ambos grupos. En conclusión, la anticoagulación a menor intensidad, RIN 2.5 a 3.5, ofreció la misma protección y la asociación con AAS no aumentó el sangrado. Los pacientes estuvieron más tiempo en rango terapéutico a menor intensidad de anticoagulación. A partir de estos datos comparamos en un pequeño grupo de pacientes

la misma intensidad de anticoagulación (RIN 2.4-3.6) con o sin AAS 100 mg. No observamos diferencias en la tasa de embolias (1.11 /100 años-paciente vs 1.04/100 años-paciente) y tampoco en el sangrado mayor (2.24 vs 2.04/100 años-paciente). Con los años disminuyó notablemente la trombogenicidad de las prótesis y los modelos actuales de disco o bivalva permiten que no sea necesaria una anticoagulación tan intensa.

Pero es importante "individualizar" el rango deseado en cada paciente. Para ello hay que considerar la posición de la válvula, el modelo, la presencia o no de fibrilación auricular, el diámetro de la aurícula izquierda y la fracción de eyección. En un extremo tendríamos a las prótesis mitrales o dobles, con aurícula izquierda dilatada y fibrilación auricular y en el otro las prótesis aórticas bivalvas, con ritmo sinusal y aurícula izquierda normal. En este último grupo un RIN de 2 a 3 sería suficiente, mientras que en el primer grupo el rango iría de 3 a 3.5. La asociación con AAS estaría indicada en presencia de enfermedad vascular o complicación tromboembólica a pesar de estar en rango terapéutico.

### **Anticoagulación durante el embarazo en prótesis valvulares mecánicas**

Las pacientes embarazadas con prótesis valvulares mecánicas constituyen un desafío dada la alta tasa de complicaciones, como trombosis valvulares, embolias cerebrales, abortos y sangrado. Los dicumarínicos atraviesan la placenta y existe el riesgo de embriopatía warfarínica si son administrados entre la 6<sup>a</sup> y 12<sup>a</sup> semana de gestación. Si se continúa con dicumarínicos en 2<sup>do</sup> trimestre existe el riesgo de la fetopatía, mayormente sangrado intracraneal, anomalías de sistema nervioso central o disfunción neurológica menor y la posibilidad de sangrado cerebral si se desencadena el parto antes de la suspensión. ¿Cuál es la mejor estrategia para proteger a la madre y tener un recién nacido sano? Aún hoy es una pregunta de difícil respuesta, ya que no existe una opción segura. Hasta llegó a recomendarse el aborto para pacientes de alto riesgo.

Entre 1986 y 1997 evaluamos 92 embarazos en 59 mujeres con prótesis valvulares mecánicas<sup>(12)</sup>. En el 66% la prótesis era mitral, en el 5% dobles y en el 55% el modelo era "de bola" o Starr Edwards, lo que definía una población de muy alto riesgo tromboembólico. En 61 embarazos las pacientes continuaron

con anti vitamina K ya que el diagnóstico de embarazo fue tardío y en 31 embarazos se suspendieron los dicumarínicos en el 1<sup>er</sup> trimestre y se substituyó por heparina cálcica no fraccionada (HNF) en dosis iniciales de 12500 UI cada doce horas con ajuste del TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activada) al doble del valor basal a las 6 horas de la inyección. Hubo 45 recién nacidos vivos (74%) en los embarazos que continuaron con anti vitamina K y 31 (81%) en los que pasaron a heparina en el 1er trimestre. No hubo malformaciones, sólo un caso de hidrocefalia en una paciente con parto prematuro mientras estaba con dicumarínicos. Hubo un 11% de recién nacidos de bajo peso en los expuestos a acenocumarol en 1er trimestre y 19% en los que no estuvieron expuestos. Una paciente con lupus eritematoso sistémico falleció por sangrado luego de un parto prematuro, sin ajuste de dosis del anticoagulante oral en los últimos meses. No hubo otros casos de sangrado mayor. Con respecto a las complicaciones trombóticas, se presentaron en 4 pacientes, 2 en las que mantuvieron anti vitamina K (0.33%) comparado con 4 episodios durante la administración de heparina (4.92%) con una diferencia significativa (p: 0.0029). Hubo dos pacientes con cuadros embólicos, tanto durante el tratamiento con anti vitamina K como con heparina, y se dieron tanto en válvulas mitrales como aórticas. No hubo trombosis valvular. No se observó relación entre los efectos adversos y la dosis de acenocumarol utilizada, teniendo en cuenta lo descripto para warfarina, con mayor probabilidad de complicaciones con dosis superiores a 5 mg diarios.

La conclusión fue que la mayor protección para la madre la brindaban los anticoagulantes orales con una tasa similar de pérdidas de embarazo, que es claramente alta. Si bien se acepta que la probabilidad de embriopatía warfarínica es inferior al 5%, en el 1<sup>er</sup> trimestre es mandatorio suspender los anticoagulantes orales y substituirlos por heparina.

Con la aparición de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), su efecto más predecible y prolongado, pensamos que se facilitaría el manejo de estas pacientes. Sin embargo, tuvimos más fracasos que con el uso de heparina no fraccionada. La definición de la dosis de heparina y del nivel terapéutico deseado en otros centros del mundo implicó alta morbimortalidad e incluso la recomendación de no usar enoxaparina en esta patología. A fines de los 90 comenzamos a usar HBPM en el 1<sup>er</sup> trimestre de

embarazo y pre parto/cesárea en un grupo menos numeroso de pacientes, comparado con el anterior. Utilizamos distintas heparinas como dalteparina, nadroparina y enoxaparina, en una o dos dosis diarias, con ajuste de la dosis a las 4 horas mediante el dosaje de anti-Xa. El nivel deseado inicialmente fue de 0.8-1 UI/mL y posteriormente se elevó a 1-1.2. La tasa de abortos siguió alta, 26%, y hubo un episodio de isquemia cerebral transitoria en el puerperio alejado, con un RIN inadecuado, en una paciente con reemplazo mitral Björk antiguo con fibrilación auricular. Tuvimos tres hematomas importantes en la herida de la cesárea, de los cuales uno requirió dos reintervenciones y demoró el reinicio de la anticoagulación, sin otras complicaciones. Dos pacientes fallecieron en shock cardiogénico con trombosis valvular, post cesárea, con recién nacidos sanos. Ambas tenían prótesis mitrales Björk de más de 20 años de antigüedad, en un caso el nivel de anti-Xa era insuficiente. Pacientes con prótesis más nuevas que, por la aparición de hematomas estuvieron desprotegidas varios días, tuvieron, no obstante, buena evolución. En cambio, en prótesis antiguas, aun con heparinemias adecuadas, la evolución fue mala. Estos resultados desfavorables coinciden con otros reportes<sup>(13)</sup>. En una evaluación reciente del Reino Unido sobre 58 mujeres embarazadas con válvulas mecánicas, hubo un 9% de mortalidad materna y un 41% de severa morbilidad sumado a un pobre resultado del lado fetal (45%). Sólo un 28% tuvo un buen resultado materno y fetal. El 71% de las pacientes recibieron HBPM a lo largo de todo el embarazo. En un metaanálisis reciente<sup>(14)</sup> sobre 18 publicaciones con 800 embarazos, se concluyó que el uso de anti vitamina K se asoció al menor riesgo materno y la HBPM al menor riesgo fetal. El riesgo materno fue de 5% con dicumarínicos, y de 16% tanto con HBPM, anti vitamina K + HBPM y anti vitamina K y HNF. El riesgo fetal fue de 13% con HBPM, 23% con HBPM y anti vitamina K, 34% con HNF y anti vitamina K y 39% con anti vitamina K.

No existe una opción segura para el manejo de estas pacientes que, afortunadamente, son menos frecuentes. Nuevamente hay que individualizar el riesgo trombótico, especialmente en las portadoras de válvulas antiguas, y contar con un equipo de obstetras y cardiólogos con experiencia en este tipo de pacientes.

### Agradecimientos

Este recorrido en mi aprendizaje fue posible gracias a la colaboración de las Dras María Ángela Lazzari, Analía Sánchez Luceros, Emilse Bermejo, M. Fabiana Alberto y a la ayuda de Juan Pablo Frontroth en el trabajo sobre anticoagulación en prótesis valvulares mecánicas.

### Declaración de conflictos de interés

La autora declara que ha recibido honorarios de parte de NovoNordisk y Shire por concepto de conferencias en las que ha participado.

### Bibliografía

1. Mc Intosh RL, Rogers SL, Lim L y col. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence based systematic review. *Ophthalmology*. 2010; 117: 1113-23.
2. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Central and hemi-central retinal vein occlusion. Role of antiplatelet aggregation agents and anticoagulants. *Ophthalmology*. 2011; 118: 1603-11.
3. Meschengieser SS. Retinal vein occlusion: a venous complication in an "arterial" patient? *Thromb Haemost*. 2005; 93: 1013.
4. Janssen MCH, den Heijer M, Cruysberg JRM, Wollersheim H, Bredie SJH. Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis. A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*. 2005; 93: 1021-1026.
5. Zhong C, You S, Zhong X, Chen GC, Zhang Y. Retinal vein occlusion and risk of cerebrovascular disease and myocardial infarction: A meta-analysis of cohort studies. *Atherosclerosis*. 2016; 247: 170-6.
6. Meschengieser S, Blanco A, Woods A y col. Intraplatelet levels of VWF:Ag and fibrinogen in myeloproliferative disorders. *Thromb Res*. 1987; 48: 311-9.
7. Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, Woods AI y col. Acquired von Willebrand factor abnormalities in myeloproliferative disorders and other hematologic diseases: a retrospective analysis by a single institution. *Haematologica*. 2002; 87: 264-70.
8. Michiels JJ, Berneman Z, Schrovens W, Finazzi G, Budde U, van Vliet H. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Haemost*. 2006; 32: 589-604.
9. Bermejo E, Alberto MF, Meschengieser SS, Lazzari MA. Assessment of platelet activation in myeloproliferative disorders with complementary techniques. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2004; 15: 235-40.
10. Stein PD & Kantrowitz A. Antithrombotic therapy in mechanical and biological prosthetic heart valves and saphenous vein bypass grafts. *Chest*. 1989; 95: 107S-117S.
11. Meschengieser SS, Fondevila CG, Frontroth J, Santarelli MT, Lazzari MA. Low intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high intensity oral anticoagulation alone: A randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997; 113: 910-916.
12. Meschengieser SS, Fondevila CG, Santarelli MT, Lazzari MA. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart prostheses. *Heart*. 1999; 82: 23-26.
13. Vause S, Clarke B, Tower CL, Hay C, Knight M; on behalf of UKOSS. Pregnancy outcomes in women with mechanical prosthetic heart valves: a prospective descriptive population based study using the United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS) data collection system. *BJOG*. 2017; 124: 1411-1419.
14. Steinberg ZL, Dominguez-Islas CP, Otto CM, Stout KK, Krieger EV. Maternal and fetal outcomes of anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 2681-2691.